

**REVISIÓN****Antihistamínicos H<sub>1</sub>: revisión**

I. Jáuregui Presa

*Unidad de Alergia. Hospital de Basurto. Bilbao*

La β-imidazoliletilamina, como sustancia química, se sintetizó en 1907. Años más tarde se la llamó *histamina* (amina presente en todos los tejidos)<sup>1</sup> y se descubrió su papel en la alergia y la inflamación. Los primeros antihistamínicos empleados en terapéutica (fenbenzamina y pirilamina) se desarrollaron en los años 30 en el Instituto Pasteur. En 1946 y de forma independiente, se descubrieron en EE.UU. la difenhidramina y la tripelenamina<sup>2</sup>. Desde entonces, se han desarrollado centenares de moléculas con propiedades antihistamínicas y su utilización clínica ha aumentado ininterrumpidamente en los últimos 50 años.

Los antihistamínicos clásicos se han asociado siempre a sedación y efectos anticolinérgicos que, desde los años 80, han intentado evitarse en el desarrollo de nuevos principios activos. Durante los años 90, algunos de estos nuevos compuestos se han relacionado con interacciones medicamentosas y toxicidad potencial importantes.

El objetivo de esta revisión es intentar proporcionar un resumen bibliográfico sobre la farmacología clínica de los principales antihistamínicos, su perfil de seguridad y su espacio en el arsenal terapéutico de las enfermedades alérgicas.

**LA HISTAMINA Y SUS RECEPTORES**

La histamina es un mediador químico que interviene en muchos procesos fisiológicos celulares, entre los que se incluyen las reacciones alérgicas, la inflamación, la secreción ácida gástrica y, pro-

bablemente, la neurotransmisión central y periférica<sup>3</sup>. Actúa a través de tres tipos distintos de receptores postsinápticos.

*Receptores H<sub>1</sub>*. Están en el músculo liso bronquial y gastrointestinal y en el cerebro. Son los responsables de la constricción del músculo liso bronquial y vascular, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos, del aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local como prurito o dolor; así como de la liberación de mediadores de la inflamación y del reclutamiento de células inflamatorias<sup>4</sup>.

*Receptores H<sub>2</sub>*. Presentes en la mucosa gástrica, útero y cerebro. Aumentan también la permeabilidad vascular y estimulan la secreción ácida gástrica<sup>4</sup>.

*Receptores H<sub>3</sub>*. Están en el cerebro y en el músculo liso bronquial. Son responsables de vasodilatación cerebral y podrían estar implicados en un sistema de retroalimentación o *feedback* negativo, por el cual la histamina inhibe su propia síntesis y liberación desde las terminaciones nerviosas<sup>3</sup>.

Los esfuerzos en la investigación de antihistamínicos se han dirigido hacia los inhibidores específicos de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Los antagonistas H<sub>3</sub>, en fase de experimentación animal, podrían ser utilizados en el tratamiento de diversos procesos que afectan al sistema nervioso central (SNC)<sup>5</sup>. Esta revisión se centra exclusivamente en los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>, para los cuales se emplea en Farmacología el nombre genérico de antihistamínicos.

## QUÍMICA DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

Los antihistamínicos típicos poseen una cadena lateral de etilamina (similar a la de la propia histamina) unida a uno o más grupos cíclicos. Las características estructurales de los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> se han empleado históricamente para clasificarlos en seis grupos químicos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas, piperazinas y piperidinas (Tabla I)<sup>6</sup>.

Varios de los nuevos antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> son, químicamente, piperidinas o, al menos, poseen anillos piperidínicos (Fig. 1). Muchos son derivados directos del compuesto parental, o bien, se trata de metabolitos activos de las moléculas primarias, como cetirizina de hidroxicina, o fexofenadina de terfenadina<sup>6</sup>.

En general, el núcleo molecular de los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> es necesario para su afinidad y selectividad H<sub>1</sub>, y los radicales o cadenas laterales influyen en otras propiedades de la molécula. Por ejemplo, los antihistamínicos de primera generación contienen anillos aromáticos y sustituyentes alquil que los hacen lipofílicos, lo que explica su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>7</sup>. Esto ha intentado evitarse suprimiendo o añadiendo radicales en la estructura molecular. Así, terfenadina precisa su estructura fenilbutanol para no cruzar la BHE<sup>4,8</sup> y loratadina tiene un radical éster carboxietil para limitar su distribución en el SNC<sup>9</sup>.

El grupo etilamina, común a los antihistamínicos típicos, también es compartido por muchos anticolinérgicos y bloqueantes adrenérgicos, por lo que estos compuestos tienen efectos antidopaminérgicos, antiserotoninérgicos y antimuscarínicos, que en muchos pacientes resultan indeseables, aunque también se han utilizado con fines terapéuticos; las acciones antieméticas y anticinetósicas de muchos antihistamínicos (difenhidramina, dimenhidrinato, fenotiazinas) se deben en gran parte a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas centrales<sup>9</sup>. Con algunos antihistamínicos, tales como ciproheptadina, ketotifeno, astemizol y cetirizina, se produce, además, un incremento del apetito, que se ha atribuido a una acción anti-serotonérgica<sup>9</sup>. Este efecto indeseable, que está bien establecido para ciproheptadina, sobre todo, se ha utilizado a menudo en "reconstituyentes" y preparados para el tratamiento de hiporexias<sup>10</sup>.

**Tabla I.** Clasificación química de los antihistamínicos H<sub>1</sub>

Grupo químico	Compuestos típicos (primera generación)	Compuestos de segunda generación
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Triprolidina	Acrivastina
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Antazolina	
Fenotiazinas	Prometazina	Mequitazina
Piperacinas	Buclicina, Ciclicina Cinarizina, Flunarizina Hidroxicina	Oxatomida Cetirizina
Piperidinas	Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno	Loratadina Astemizol Levocabastina Mizolastina Ebastina Terfenadina Fexofenadina
Miscelánea		Azelastina (derivado de ftalazinona)

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina: se unen al receptor H<sub>1</sub> sin activarlo e impiden así que la histamina se una y los active. La unión de muchos antihistamínicos es fácilmente reversible, pero algunos de ellos, como terfenadina y astemizol, no se disocian fácilmente de los receptores<sup>11</sup>. Aunque hay moléculas específicas que sí han demostrado efectos en este sentido, los antihistamínicos como grupo no inactivan químicamente a la histamina, ni la antagonizan desde el punto de vista fisiológico, ni previenen de ninguna forma su liberación<sup>9</sup>.

Numerosos estudios recientes sugieren que algunos antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> pueden tener también propiedades antiinflamatorias o antialérgicas en su acepción más amplia. Aunque la primera publicación en este sentido se hizo con azatadina<sup>12</sup>, posteriormente se ha atribuido este tipo de acciones añadidas a muchos antihis-

tamínicos de segunda generación, que se especifican seguidamente.

La cetirizina<sup>13,14</sup> reduce la atracción de las células inflamatorias al foco tras la provocación con antígeno e inhibe la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en la superficie de células epiteliales. También podría bloquear la producción de leucotrienos (LTC<sub>4</sub>) inducida por antígeno<sup>15</sup>.

La loratadina y su metabolito descarboetoxiloratadina inhiben la liberación de triptasa y alfa<sub>2</sub>-macroglobulina<sup>16</sup>, interleucina 6 (IL-6) e IL-8<sup>17</sup>, leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)<sup>18</sup> y la expresión de ICAM-1 y de antígenos HLA-II en la superficie de células epiteliales<sup>19</sup>.

La terfenadina inhibe el infiltrado celular inflamatorio y los productos de activación del eosinófilo en lavados nasales, así como la expresión de ICAM-1 de superficie<sup>20</sup>, y puede inhibir la liberación de leucotrienos de basófilos y eosinófilos y la liberación de histamina de los basófilos, así como inhibir la reactividad cutánea frente al factor de activación plaquetaria (PAF)<sup>15</sup>.

La azelastina tópica, inicialmente estudiada como un antihistamínico "de acción dual" de perfil clínico similar a ketotifeno u oxatomida<sup>2</sup>, también parece disminuir el infiltrado eosinófilo y la expresión de ICAM-1 de superficie en células epiteliales nasales<sup>21</sup>.

La ebastina podría tener un efecto antagonista sobre la liberación inducida por IgE de prostaglandina D<sub>2</sub> y leucotrieno C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub><sup>22</sup>.

Un estudio reciente en un modelo de rata ha atribuido a la mizolastina un efecto antiinflamatorio sobre la reacción cutánea inducida por ácido araquidónico<sup>23</sup>.

La fexofenadina, por su parte, inhibe la liberación espontánea de IL-6 en cultivos de fibroblastos<sup>24</sup> y la liberación inducida por eosinófilos de IL-8 y GM-CSF, así como la expresión de ICAM-1 de superficie en cultivos de células epiteliales nasales<sup>25</sup>.

Estos efectos antiinflamatorios de los antihistamínicos no se consideran ligados al bloqueo del receptor H<sub>1</sub> y dado que, en su mayor parte, se han demostrado *in vitro* y a concentraciones experimentales, muy superiores a las que se alcanzan *in vivo* con las dosis farmacológicas habituales, se desconoce aún su importancia relativa en el total de la eficacia clínica de estos fármacos<sup>15</sup>.

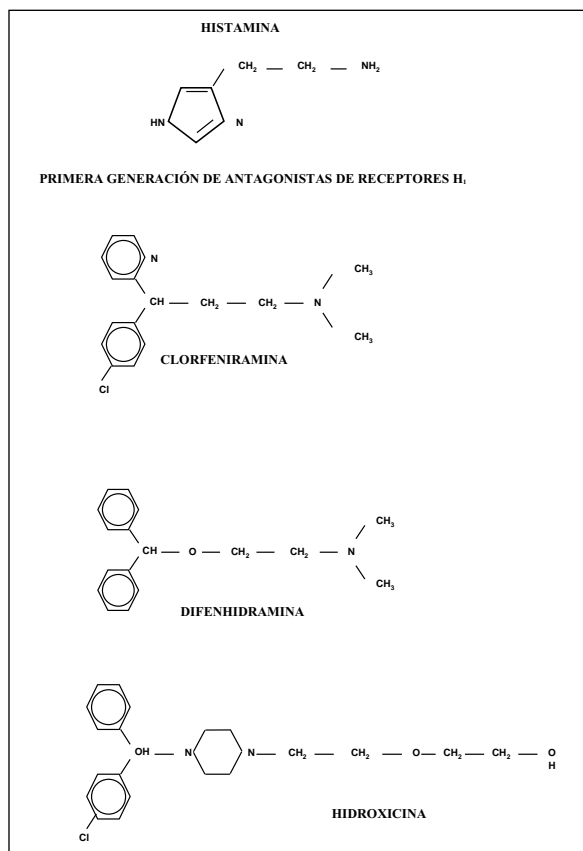
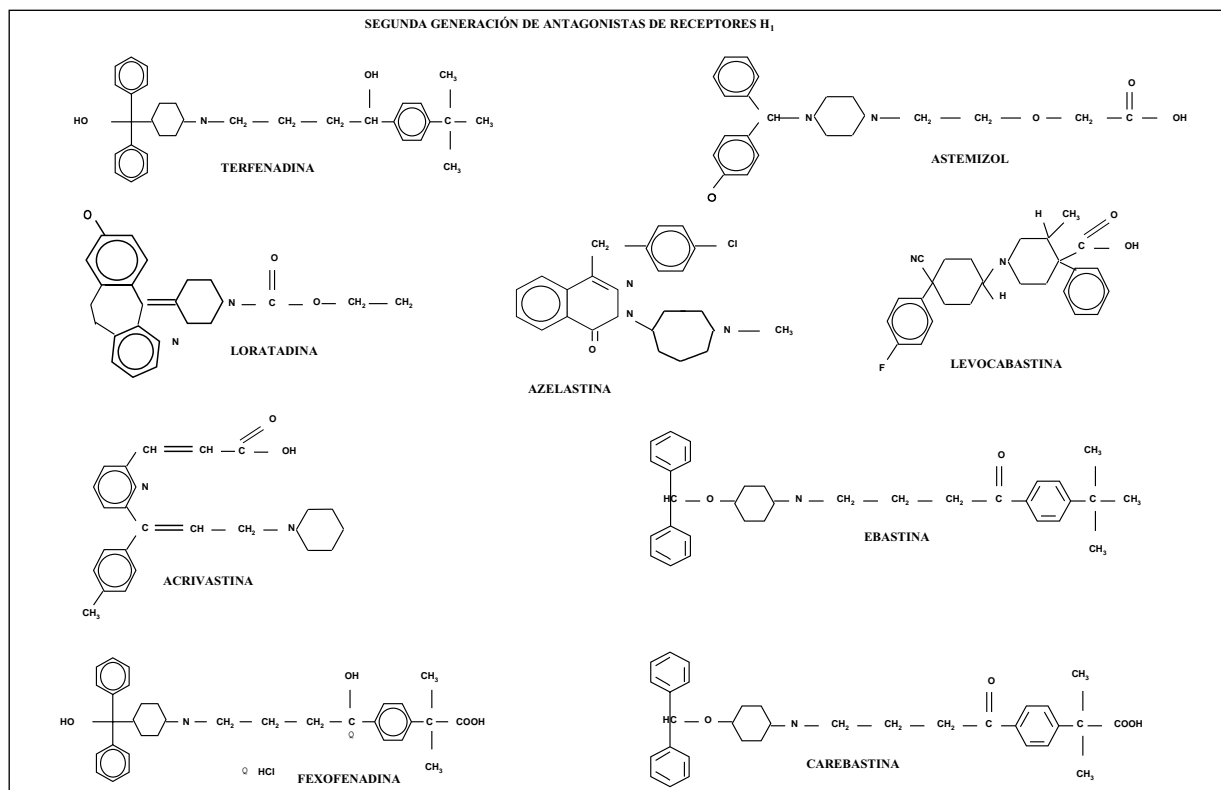


Fig. 1a. Estructura primaria de la histamina y de los diversos antihistamínicos H<sub>1</sub>.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Casi todos los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> tienen una adecuada absorción oral y pueden alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en las 2 horas siguientes a la administración. La mayor parte de los antihistamínicos de segunda generación, con la excepción de acrivastina, cetirizina, levocabastina, fexofenadina y quizá otros metabolitos activos, sufren un metabolismo de primer paso hepático, por lo que las concentraciones plasmáticas del fármaco parental suelen ser indetectables pocas horas después de la administración<sup>26</sup>. Sin embargo, los efectos de los antihistamínicos, de acuerdo con los estudios de inhibición de reacciones cutáneas a histamina, persisten aún durante un tiempo variable para cada com-



**Fig. 1b.** Estructura primaria de la histamina y de los diversos antihistamínicos H<sub>1</sub>.

puesto (Tabla II), lo que puede deberse a una mayor concentración tisular o a metabolitos activos que mantengan el efecto<sup>27</sup>.

Ya que todos los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> inhiben las reacciones cutáneas frente a la histamina, esta prueba se ha convertido en un test biológico estandarizado de la acción de los antihistamínicos<sup>15</sup>. Sin embargo, como han señalado algunos autores<sup>28</sup>, no siempre existe correlación entre la inhibición de la respuesta cutánea y la eficacia clínica de los diversos compuestos.

Todos los antihistamínicos clásicos y muchos de segunda generación (terfenadina<sup>29</sup>, ebastina<sup>30</sup>, astemizol<sup>31</sup>, loratadina<sup>26</sup>, mizolastina<sup>32</sup>) son metabolizados en mayor o menor medida por el sistema del citocromo p-450 (CYP) hepático, lo que tiene una importancia vital en el desarrollo de interacciones medicamentosas y toxicidad. CYP es un sistema enzimático responsable del metabolismo y la detoxificación de fármacos, presente en el hígado y otros tejidos, cuyos isoenzimas se cla-

sifican en "familias" de acuerdo con la similitud de su secuencia de aminoácidos<sup>33</sup>. Como resultado de la variabilidad genética, el número de isoenzimas p-450 varía y cada fármaco específico se metaboliza de forma distinta<sup>15</sup>. Astemizol o terfenadina son metabolizados por la familia 3A4 (CYP3A4). Dentro de esta misma familia, algunas sustancias pueden actuar como inhibidores enzimáticos y otras como sustrato enzimático, lo cual da lugar a interacciones múltiples<sup>33</sup>. En la Tabla III se especifican algunos inhibidores y sustratos enzimáticos del CYP3A4. Nótese que los flavonoides naturales presentes en el mosto de la uva pueden inhibir también la familia 3A4<sup>33,34</sup> y que la eritromicina es, a la vez, inhibidor enzimático y sustrato de CYP3A4<sup>33</sup>.

Por otra parte, la eritromicina es capaz de bloquear por sí sola ciertos canales del potasio en el miocardio<sup>35</sup>, lo cual podría ser fundamental, como luego se verá, en sus interacciones con algunos antihistamínicos.

**Tabla II.** Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de antihistamínicos<sup>15,24,26</sup>

Fármaco	Dosis/día (mg)	Vida media de eliminación del plasma	Supresión de pruebas cutáneas	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento (ml.min <sup>-1</sup> /kg <sup>-1</sup> )
Acrivastina	16-24	~2 horas	8 horas	50	4,41
Astemizol	10-20	12 a 20 días	6-8 semanas	97	11
Azelastina (oral)	4-8	22 a 42 horas	1 semana	77-88	8,45
Bromfeniramina	9-18	24,9 horas	3 a 9 horas		
Clorfeniramina	6-12	24,2 horas	24 horas		
Clemastina	2-3	7 a 12 horas	10 a 24 horas		
Cetirizina	10	7-10 horas	24-72 horas	93-98	0,8
Hidroxicina	75	20 horas	2 a 36 horas		
Ebastina	10	15 horas	28 horas	97,7	1,3-2,0
Levocabastina					
spray nasal	0,6	35-40 horas	10-12 horas	55	0,43
colirio	0,2	35-40 horas	4 horas		
Loratadina	10	8 a 24 horas	12-14 horas	97-99	?
Mizolastina	10	14,5 horas	24 horas		1,15
Noberastina	10	15 horas	32-72 horas		
Terfenadina	120	17 horas	24-72 horas	97	8,8
Fexofenadina	120-180	14,4 horas	24-72 horas		

### EFFECTOS COLATERALES SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La cardiotoxicidad potencial de los antihistamínicos se describió en un principio con astemizol<sup>36</sup> y posteriormente con terfenadina<sup>37</sup>, aunque la atención se centró en este último fármaco, quizá debido a que era el más ampliamente utilizado en EE.UU.<sup>38</sup>.

La arritmia publicada en asociación con astemizol y terfenadina es una taquicardia ventricular polimórfica, denominada *torsades de pointes* debido a su eje eléctrico cambiante en el ECG, con ondas de amplitud y sentido alternantes (Fig. 2). Las *torsades de pointes* pueden cursar en episodios agudos con compromiso hemodinámico e, incluso, muerte súbita<sup>39</sup> y se asocian con un alargamiento del intervalo QT en el ECG en ritmo sinusal. El intervalo QT, a su vez, depende de la duración del potencial de acción cardíaco y éste, de las corrientes iónicas en el miocardio, y muy especialmente del llamado canal rectificador del potasio<sup>40</sup>.

Como se acaba de comentar, la terfenadina es un profármaco que actúa a través de su metabolito ácido, terfenadina carboxilato o fexofenadina, para lo cual depende de un metabolismo de primer paso hepático CYP3A4-dependiente. La terfenadina es un potente bloqueante del canal rectificador

del potasio<sup>41</sup> y su acumulación en el organismo por sobredosis o por la administración concomitante de otros fármacos-sustrato o que inhiben el CYP3A4, puede prolongar el intervalo QT corregido de acuerdo con la frecuencia cardíaca (QTc). Si el fármaco concomitante es la eritromicina, a la vez sustrato e inhibidor del CYP3A4<sup>33</sup> y, asimismo, bloqueador del canal rectificador del potasio<sup>35</sup>, las alteraciones en la repolarización cardíaca serán aún más importantes.

Este efecto podría ser común a todas las piperidinas<sup>42</sup> pero se ha demostrado, fundamentalmente, con astemizol, terfenadina y ebastina<sup>43</sup>, a una dosis entre 1 y 4 veces su respectiva dosis antihistamínica periférica, aunque no con los metabolitos activos fexofenadina y carebastina en modelos experimentales<sup>44,45</sup>. Se ha publicado, sin embargo, la observación clínica aislada de *torsades de pointes*, y prolongación del intervalo QT en un paciente con niveles indetectables de astemizol y concentraciones "terapéuticas" de su metabolito mayor desmetilastemizol<sup>46</sup>.

La cetirizina, metabolito activo de la hidroxicina, no prolonga el intervalo QTc a dosis de hasta 6 veces las dosis terapéuticas indicadas<sup>47</sup>. La loratadina tiene las mismas interacciones con macrólidos e imidazoles que otras piperidinas, lo que, sin embargo, no produce cambios clínicamente significativos en el intervalo QTc<sup>48,49</sup>: se ha descrito que,

**Tabla III.** Inhibidores de la familia 3A4 del citocromo P-450 (CYP3A4)*Inhibidores enzimáticos*

Cimetidina y ranitidina  
 Claritromicina, eritromicina y troleandomicina (TAO).  
 Ketoconazol e itraconazol  
 Fluvoxamina y norfluoxetina (metabolito de fluoxetina)  
 Flavonoides naturales en el zumo y mosto de uva.

*Sustratos enzimáticos*

Astemizol, terfenadina, ebastina, loratadina, mizolastina  
 Cisapride  
 Eritromicina

a diferencia de astemizol, terfenadina y ebastina, la loratadina no bloquea los canales del potasio, aun a 100 veces su concentración plasmática normal<sup>50</sup>. Sin embargo, según datos de farmacovigilancia de la OMS, la loratadina y la cetirizina también se han asociado mucho más raramente que terfenadina o astemizol, con informes de muertes súbitas o de origen cardíaco<sup>51</sup>, y hay estudios experimentales recientes que sugieren que la loratadina sí puede bloquear ciertos canales del K<sup>52</sup>.

Se han considerado una serie de factores de riesgo añadidos para desarrollar *torsades de pointes* en pacientes que toman antihistamínicos, tales como disfunción hepática previa, hipopotasemia, hipomagnesemia, situaciones de bradicardia y síndrome del QT largo congénito (Tabla IV)<sup>33,40</sup>.

Aunque estos efectos no se han estudiado de forma tan extensa para otros antagonistas H<sub>1</sub>, sí se ha descrito un efecto quinidínico sobre la conducción miocárdica de los antihistamínicos como grupo<sup>9</sup>. De hecho, un estudio de cohortes demostró una mayor incidencia de arritmias ventriculares y parada cardíaca para el grupo de pacientes a los que se prescribió antihistamínicos de libre dispensación que para los grupos de terfenadina o clemastina<sup>53</sup>. Sin embargo, otros estudios no han demostrado acciones electrofisiológicas cardíacas para clorfeniramina ni pirilamina, lo cual sugiere que es un efecto piperidínico o específico de astemizol, terfenadina y ebastina<sup>54</sup>.

Sin embargo, esta preocupación inicial de que la cardiotoxicidad fuese un efecto de clase de los antihistamínicos parece infundada<sup>38</sup>, si tenemos en cuenta que la fexofenadina, cuyo metabolismo hepático es despreciable<sup>24</sup>, y probablemente otros

**Tabla IV.** Factores de riesgo de arritmias ventriculares en pacientes que reciben antihistamínicos<sup>33,40</sup>

1. Coadministración de otros fármacos  
 Agentes que prolongan el intervalo QT como quinidina o eritromicina  
 Inhibidores/sustratos enzimáticos de CYP3A4 (Tabla III)
2. Hepatopatía previa
3. Alteraciones hidroelectrolíticas  
 Hipopotasemia  
 Hipomagnesemia.
4. Síndrome del QT largo congénito
5. Situaciones de bradicardia

metabolitos activos con potente acción antagonista H<sub>1</sub><sup>45</sup>, carecen de este efecto adverso. De cualquier modo, parece importante tener en cuenta todos los factores reseñados (Tabla IV) en la prescripción de antihistamínicos en la práctica clínica.

### EMPLEO DE ANTIHISTAMÍNICOS EN EL ASMA BRONQUIAL

Desde hace tiempo existe la creencia de que los antihistamínicos pueden ser perjudiciales en pacientes asmáticos, por un efecto de sequedad de mucosas secundario a las acciones anticolinérgicas de los preparados más antiguos, al que se atribuyó la inducción de asma bronquial en niños<sup>55</sup>. Sin embargo, dado que la histamina es una sustancia que produce broncoconstricción y edema, es lógico pensar que los antihistamínicos puedan revertir algunos de sus efectos en el árbol bronquial y que no estén contraindicados en el paciente asmático<sup>56</sup>. En este sentido, en España existe una amplia experiencia con ketotifeno y diversos estudios sugieren que azelastina, cetirizina, loratadina, terfenadina y astemizol pueden bloquear, cuando menos, el broncospasmo inducido por histamina<sup>57</sup>. De cualquier modo, los efectos de la histamina en la reacción de fase tardía no están del todo aclarados y se requieren más estudios que definan los efectos del antagonismo H<sub>1</sub> sobre esta fase tardía, especialmente con los antihistamínicos con propiedades antiinflamatorias añadidas<sup>15</sup>.

Ya que el objetivo de esta revisión es intentar definir el espacio de los principales antihistamínicos en el arsenal terapéutico, concluiría con una breve descripción química y terapéutica de los principales antihistamínicos H<sub>1</sub> empleados hoy en España.

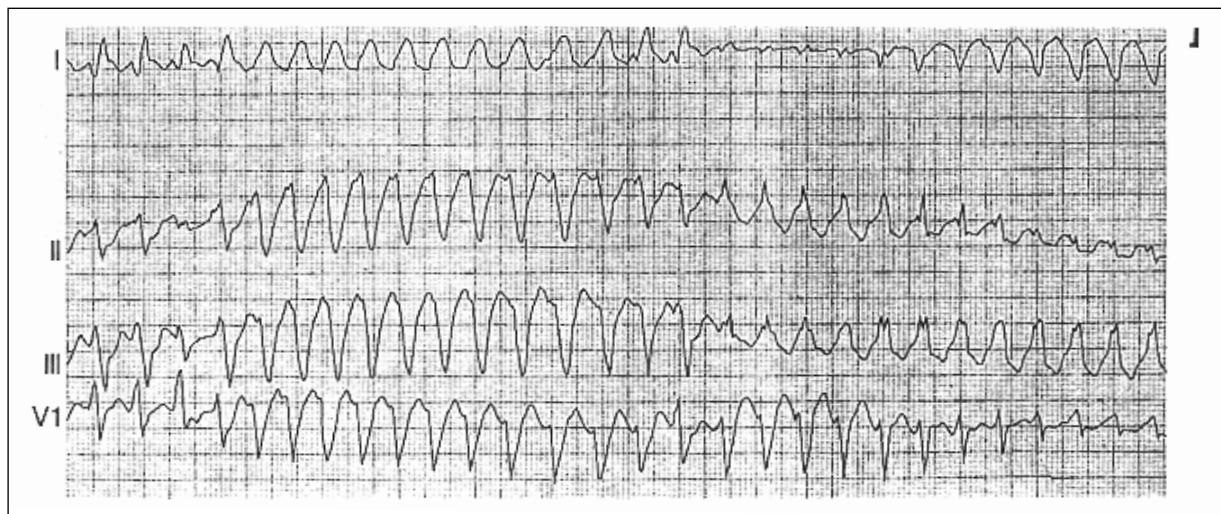


Fig. 2. Taquicardia ventricular en forma de "torsades de pointes". Registro simultáneo en las derivaciones I, II, III y V1.

## ANTIISTAMÍNICOS H<sub>1</sub> "CLÁSICOS"

*Clorfeniramina y dextroclorfeniramina.* Prototipos de las alquilaminas (propilaminas), la clorfeniramina y su isómero, la dextroclorfeniramina, se emplean en multitud de compuestos anticatarrales de libre dispensación, generalmente en asociación con vasoconstrictores, expectorantes y analgésicos. La dexclorfeniramina es, además, el único antihistamínico disponible para uso parenteral en nuestro país<sup>10</sup>. Su vida media plasmática está en torno a las 24 horas, al igual que el tiempo de supresión de prueba cutánea a histamina<sup>57</sup> (Tabla II) y el fundamento de sus formulaciones de liberación retardada ("Repetabs") es, sobre todo, reducir el pico plasmático para reducir los efectos adversos sobre el SNC<sup>4</sup>, que son su principal problema: a dosis terapéuticas causan somnolencia, disminución de reflejos y cambios electroencefalográficos<sup>58</sup>.

*Difenhidramina.* Actualmente sólo está disponible en España en algunas asociaciones anticatarrales y como hipnótico<sup>10</sup>, dada la intensidad de sus efectos centrales<sup>58</sup>. Su derivado *dimenhidrinato* se emplea ampliamente en nuestro país como anticinetósico.

*Clemastina.* Es el prototipo de etanolamina, el mismo grupo químico que difenhidramina, en España. En la actualidad, sólo está disponible por

vía oral<sup>10</sup>. Su vida media plasmática es de 7 a 12 horas, con efecto supresor de prueba cutánea de 12 a 24 horas. Sus efectos anticolinérgicos, antidopaminérgicos y antiserotonérgicos son similares a los de otros antihistamínicos clásicos<sup>9</sup>.

*Ciproheptadina y azatadina.* Muy relacionadas estructuralmente entre sí, las piperidinas clásicas se caracterizan sobre todo por su potente efecto antiserotonérgico, anticolinérgico y sedante. El primero de estos efectos se ha utilizado para indicaciones como síndrome de Cushing, síndrome carcinoide o cefaleas vasculares<sup>9</sup>, así como en el manejo de hiporexias<sup>10</sup>. La azatadina es el compuesto parental de loratadina.

*Hidroxicina.* Tiene una vida media de eliminación de 14 a 20 horas en adultos y se concentra en la piel rápidamente, de forma que se pueden encontrar concentraciones cutáneas altas de forma sostenida tras dosis únicas y múltiples, y es capaz de suprimir la respuesta a histamina durante al menos 36 horas tras una dosis única en adultos sanos<sup>4</sup>. Clásicamente considerado el antihistamínico más eficaz en el manejo del síntoma prurito<sup>59</sup>, este efecto es atribuible en parte a su potente efecto sedante, que ha sido utilizado con fines terapéuticos.

*Cinarizina y flunarizina.* Piperazinas clásicas estructuralmente distintas de hidroxicina o cetirizina, se han empleado sobre todo por su actividad

anticinetósica. Flunarizina es el derivado bifluorado de la cinarizina y tiene también actividad bloqueante de los canales del calcio<sup>6</sup>; se emplea en la profilaxis de la migraña y el vértigo y en trastornos vasculares cerebrales y periféricos.

*Prometazina.* Derivado etilamina de la fenotiacina, posee las mismas características sedativas de otras fenotiacinas, junto con un potente efecto antihistamínico y anticinetósico<sup>9</sup>. En los años 70 y primeros 80 fue uno de los antihistamínicos más utilizados por vía oral y tópica en nuestro país, pese a su toxicidad potencial: puede producir discrasias sanguíneas, neuro y hepatotoxicidad y diversas reacciones cutáneas como urticaria de contacto, dermatitis sistémicas de contacto y reacciones fototóxicas y fotoalérgicas<sup>60</sup>.

## ANTIISTAMÍNICOS H<sub>1</sub> DE SEGUNDA GENERACIÓN

*Mequitazina.* Derivado fenotiácínico similar a prometazina, pero sin efectos sedativos a las dosis recomendadas, hecho atribuido en un principio a una mayor afinidad del fármaco por los receptores H<sub>1</sub> periféricos que por los centrales<sup>2</sup>. Como otros antihistamínicos, la mequitazina demostró actividad broncodilatadora, en este caso atribuida a la capacidad de las fenotiacinas de inhibir a la calmodulina, interfiriendo así en la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub><sup>61</sup>. Salvo por la falta de sedación a dosis bajas, sus efectos adversos son superponibles a los de las fenotiacinas como grupo<sup>9</sup>.

*Ketotifeno.* Antihistamínico derivado del compuesto tricíclico benzocicloheptatofeno y comercializado como un estabilizador de membrana de células efectoras de la reacción alérgica, de perfil farmacológico similar a las cromonas y activo por vía oral<sup>62</sup>. Su principal acción, sin embargo, es la doble inhibición competitiva y no competitiva del receptor H<sub>1</sub><sup>2</sup>. Comparte con otros antihistamínicos más antiguos las acciones sedantes y efectos antiserotoninicos<sup>2,6,9</sup>.

*Oxatomida.* Piperazina estructural y químicamente muy similar al anticinetósico cinarizina. La oxatomida también se comercializó como un inhibidor de la degranulación mastocitaria<sup>63</sup>; sin embargo, como ocurre con ketotifeno, sus principales efectos son antihistamínicos H<sub>1</sub>, anticolinérgicos y antiserotoninicos<sup>2,64</sup>. Publicaciones recientes

de autores japoneses insisten en sus diversas acciones antiinflamatorias y antialérgicas<sup>65,66</sup>.

*Astemizol.* Se metaboliza por el citocromo p-450 hepático a desmetilastemizol (DMA), que tiene una actividad antihistamínica significativa. Tras comenzar su administración oral, se alcanzan concentraciones estables de astemizol en una semana y las concentraciones de astemizol más sus metabolitos persisten más de 4 semanas<sup>31</sup>. El astemizol tiene una vida media de 1,1 días y su metabolito DMA, de 9,5 días<sup>4</sup>; sus efectos de supresión de respuesta cutánea a histamina y de broncoconstricción inducida por histamina pueden persistir de 4 a 6 semanas (Tabla II). Como ya se ha comentado, está sujeto a las interacciones medicamentosas de otros antihistamínicos metabolizados por el citocromo p-450 hepático y es potencialmente cardiotoxico<sup>36</sup>, incluido el DMA<sup>46</sup>. El astemizol no se ha relacionado con somnolencia, aunque sí con ganancias de peso<sup>4</sup>.

*Terfenadina.* Químicamente es un derivado de butirofenona<sup>29</sup> y el más representativo de los antihistamínicos no sedativos, ya que no cruza la barrera hematoencefálica gracias a su estructura fenilbutanol<sup>8</sup>. Tiene una vida media de 16 a 24 horas y, como ya se ha comentado, es en realidad un profármaco, que actúa a través de su metabolito ácido, terfenadina carboxilato o fexofenadina, tras un metabolismo de primer paso hepático. La terfenadina inhibe rápidamente la respuesta cutánea a histamina y este efecto se mantiene 24 horas. El bloqueo histamínico producido por un ciclo de 7 días de terfenadina persiste durante 7 días más una vez suspendido el fármaco<sup>4,29</sup>. Sus interacciones medicamentosas y su potencial cardiotoxicidad ya se han comentado. Por lo demás, en varios estudios, los efectos adversos sobre el SNC o sobre el tracto gastrointestinal y los efectos anticolinérgicos son similares para terfenadina y placebo<sup>9</sup>.

*Azelastina.* Es un derivado de ftalazinona, no relacionado estructuralmente con otros antihistamínicos, e inicialmente investigado para su empleo oral como inhibidor de la liberación de mediadores inflamatorios de mastocitos<sup>67</sup>. Se metaboliza por oxidación hepática y aunque tiene una vida media de 22 horas, su metabolito mayor desmetilazelastina, farmacológicamente activo, tiene una vida media de 54 horas<sup>68</sup>. En España está disponible para su uso tópico en spray nasal y en colirio, y ha



demostrado una inhibición significativa de la respuesta a histamina intranasal<sup>69</sup> y eficacia en el control de los síntomas rinícticos comparable a la de varios antihistamínicos sistémicos<sup>70</sup>; la disgeusia o alteraciones en la percepción del sabor es el efecto adverso más comunicado<sup>4,70</sup>.

*Levocabastina.* Es una ciclohexil-piperidina desarrollada para administración tópica ocular y nasal, con una vida media de 35 a 40 horas y una absorción sistémica escasa o nula<sup>71</sup>. En estudios controlados, ha resultado menos eficaz que los corticoides tópicos<sup>4</sup>, pero al menos tan eficaz y bien tolerada como el cromoglicato disódico<sup>4</sup>, la azelastina tópica<sup>72</sup>, la terfenadina<sup>73</sup> y la loratadina<sup>74</sup> en el control de síntomas de rinoconjuntivitis alérgica. Está disponible en spray nasal y colirio.

*Cetirizina.* Es el metabolito ácido de hidroxicina. El 40-60% se excreta tal cual en orina y su eliminación está disminuida en la insuficiencia renal<sup>14</sup>. Como ocurre con la hidroxicina, se concentra en la piel rápidamente y se considera el antihistamínico más eficaz, excluido astemizol, en la supresión de la respuesta cutánea a histamina<sup>4,28</sup>. Tiene un comienzo de acción de una hora y un efecto máximo de 4 a 8 horas tras la administración<sup>14</sup> y, como ya se ha comentado, se le han atribuido efectos antiinflamatorios<sup>13</sup> y antiasmáticos<sup>15</sup>. Dado que no se metaboliza por el CYP, carece de las interacciones medicamentosas de otros compuestos<sup>26</sup>. Como ya se ha dicho, la cetirizina no prolonga el intervalo QTc a dosis de hasta 6 veces las dosis terapéuticas indicadas<sup>47</sup>. Aunque en los estudios más objetivos la cetirizina no altera el rendimiento psicomotor a dosis de 10 mg diarios<sup>4</sup>, la experiencia clínica demuestra que produce sedación subjetiva, que puede ser su mayor inconveniente.

*Loratadina.* Es una piperidina de estructura similar a azatadina, de la que difiere por un radical éster carboxietil que limita su distribución en el SNC<sup>9</sup>. Es también un profármaco, que se metaboliza por el sistema CYP3A4 (en su mayor parte) en el metabolito activo descarboetoxiloratadina (DCL)<sup>75</sup>. Tiene una vida media de 8 a 11 horas y el metabolito DCL, de 17 a 23 horas; a las dosis recomendadas no causa sedación ni tiene efectos cardiovasculares<sup>76</sup>. La loratadina es menos eficaz que otras piperidinas en la supresión de la respuesta cutánea a histamina, lo cual no parece influir en su eficacia clínica<sup>28</sup>. Dado su metabolis-

mo de primer paso hepático, la loratadina tiene las mismas interacciones con macrólidos e imidazoles que otras piperidinas, lo que, sin embargo, como ya se ha comentado, no produce cambios significativos en el intervalo QTc<sup>48,49</sup>, ya que no es un potente bloqueador de canales del potasio<sup>50</sup>.

*Ebastina.* Químicamente es una piperidino-butirofenona<sup>6</sup> prácticamente igual a la molécula de terfenadina (Figura 1b). También es un profármaco, que sufre un metabolismo de primer paso hepático a través del sistema CYP3A4 y que actúa a través de su metabolito carboxilado carebastina o LAS-X-113, con una vida media de 10,6 horas<sup>77</sup>. Como ya se ha comentado y dado que comparten estructura química y, vías metabólicas, la ebastina tiene las mismas interacciones medicamentosas que la terfenadina<sup>30</sup> y teóricamente, podría compartir un riesgo similar de cardiotoxicidad, dado que bloquea el canal rectificador del K en el miocardio<sup>43</sup>, aunque es un bloqueador más débil que terfenadina<sup>44</sup>; y su dosis terapéutica es seis veces menor su metabolito ácido carebastina carece de estos efectos e interacciones<sup>44,45</sup>. Por otra parte, la ebastina ha demostrado que no tiene acciones anticolinérgicas ni altera el rendimiento psicomotor a dosis terapéuticas<sup>78</sup>.

*Mizolastina.* Su estructura corresponde a un derivado piperidín-benzimidazol, que actúa como ligando específico de receptores H<sub>1</sub>, con una actividad antihistamínica máxima a las 4 horas de su administración y que se mantiene durante unas 24 horas<sup>32</sup>. Su eficacia en la supresión de la respuesta cutánea a histamina es similar a cetirizina y terfenadina y mayor que la de loratadina<sup>79</sup>. Tiene una metabolización hepática, principalmente por glucuronización del compuesto original y en mucho menor grado por oxidación a través de CYP3A4 y CYP2A6<sup>32</sup>, aunque muestra las mismas interacciones con imidazoles y macrólidos que otras piperidinas<sup>32</sup>. Dado que no se han hallado metabolitos activos<sup>80</sup>, su actividad farmacológica parece depender del compuesto original. La mizolastina no produce sedación a dosis de 10 mg/día, pero sí a partir de 20 mg/día<sup>81</sup> y no parece interactuar significativamente con alcohol<sup>82</sup> ni tener efectos anticolinérgicos<sup>83</sup>.

*Fexofenadina.* Es el metabolito ácido de terfenadina. Como ya se ha comentado, el 99 % de terfenadina<sup>15</sup> se metaboliza en el primer paso por el hígado en su metabolito ácido carboxílico y

actúa a través de él. Fexofenadina tiene una fase de distribución de 2 a 4 horas y una fase de eliminación de 17 horas<sup>24</sup> y comparte las propiedades antihistamínicas y la falta de efectos sedantes y anticolinérgicos del compuesto parental, pero, dado que no sufre prácticamente metabolismo hepático<sup>24</sup>, no interactúa con macrólidos ni imidazoles ni, previsiblemente, con otros inhibidores o sustratos del citocromo p-450; y como no inhibe los canales miocárdicos del K<sup>45</sup>, carece de efectos sobre el intervalo QTc del ECG<sup>24,33,38</sup>. La fexofenadina se ha estudiado en múltiples ensayos clínicos en rinitis alérgica y urticaria crónica, a dosis de 60 mg/12 horas y en dosis únicas diarias de 120 mg, 180 mg y 240 mg<sup>24,84,85</sup>; ha demostrado una eficacia y tolerancia óptimas, si bien, en varios estudios no parece existir, a partir de una dosis dada, una relación lineal dosis-respuesta con la reducción de síntomas<sup>15</sup>. En base a estos ensayos clínicos, se ha recomendado como dosis óptima para adultos y niños mayores de 12 años la de 120 mg en toma única diaria para la rinitis alérgica y la de 180 mg en toma única diaria para la urticaria crónica<sup>86</sup>. Por otra parte, la fexofenadina no interactúa con alcohol ni afecta el rendimiento psicomotor y los estudios preliminares indican que no es necesario un ajuste de dosis en ancianos ni en la insuficiencia hepática o renal<sup>24,86</sup>.

*Otros.* Existen muchos nuevos antagonistas de receptores H<sub>1</sub> que no han sido comercializados en España, tales como acrivastina (un metabolito de triprolidina de muy corta acción y necesidad de 4 dosis diarias<sup>4</sup>), noberastina (un derivado de astemizol con un comienzo de acción más rápido que el compuesto parental<sup>87</sup>) o epinastina (un antihistamínico con acciones antiinflamatorias estudiado fundamentalmente en Japón para su uso en asma bronquial<sup>88</sup>). Se están estudiando nuevas moléculas para su uso por vía oral o tópica, cuyo papel aún resulta prematuro definir.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salvá Miquel JA: Evolución de los antihistamínicos. JANO 1991; 1125.
2. Trzeciakowski JP, Mendelsohn N, Levi R. Antihistamínicos. En: Middleton E, et al, ed: Alergia: Principios y Práctica (ed esp) Barcelona: Salvat Editores, SA. 1992; vol. 1 cap. 31.
3. Martínez-Mir I, Palop Larrea V, Morales-Olivas FJ. Antihistamínicos H<sub>1</sub>. Perfil de seguridad. En: Álvarez FJ, del Río MC. Antihistamínicos H<sub>1</sub> y conducción de vehículos. Barcelona: Masson SA, 1998.
4. Simons FER. Antihistamines. En: Kaplan AP, 2nd ed. Allergy. Filadelfia: WB Saunders Co, 1997.
5. Prous JR. The year's drugs news. Therapeutic targets 1994. Barcelona. JR Prous Science Publishers, 1994.
6. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 31th ed. Reynolds JEF, ed. Londres. The Royal Pharmaceutical Society, 1996.
7. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1097-1110.
8. Zhang MQ, Laak AM, Timmerman H. Structure - activity relationships within a series of analogues of the histamine H<sub>1</sub>-antagonist terfenadine. Eur J Med Chem 1993, 28: 165-173.
9. McEvoy GK, ed. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 1996. Bethesda: AFS, ed. 1996.
10. Vademécum Internacional Medicom, 38ª ed, 1997.
11. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H<sub>1</sub>-receptor-antagonist drugs. N Engl J Med 1994; 330: 1663-1670.
12. Togias AG, Naclerio RM, Warner J, et al. Demonstration of inhibition of mediator release from human mast cells by azatadine base: in vivo and in vitro evaluation. JAMA 1986; 255: 225-229.
13. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M, et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early and late-phase reactions after allergen-specific challenge. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 612-621.
14. Anónimo. Cetirizina - Un nuevo antihistamínico. Med Lett Drugs Ther (ed. esp.) 1996; 18: 33-35.
15. Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist drugs. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: S307-S318.
16. Greiff L, Persson CGA, Svensson C, Enander I, Anderson M. Loratadine reduces allergen-induced mucosal output of alfa-2-macroglobulin and tryptase in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 97-103.
17. Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by H<sub>1</sub>-antagonist descarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. Exp Dermatol 1995; 4: 272-276.

18. Bousquet J, Lebel B, Chanel I, Morel A, Michel FB. Antiallergic activity of H<sub>1</sub>-receptor antagonists assessed by nasal challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 881-887.
19. Vignola AM, Crampette L, Mondain M, Sauvere G, Czarlewski W, Bousquet J. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 200-203.
20. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Varese P, Del Giacco GS, Canonica GW. Terfenadine exerts antiallergic activity reducing ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 871-878.
21. Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, Ricca V, Bagnasco M, Grogan J, et al. Topical azelastine reduces eosinophil and ICAM-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 96: 1088-1096.
22. Campbell A, Michel FB, Brémard-Oury C, Crampette L, Bousquet J. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than antihistamine effect. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 1): 15-19.
23. Pichat P, Angel I, Arbilla S. Propiedades antiinflamatorias de mizolastina administrada por vía oral en las reacciones cutáneas inducidas por ácido araquidónico en la rata. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998; 48: 173-178 (reimpresión traducida).
24. Marham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998; 55: 269-274.
25. Abdelaziz MM, Devalia JL, Khair OA, Bayram H, Prior AJ, Davies RJ. Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 410-420.
26. Desager JP, Horsmans Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of H<sub>1</sub>-antihistamines. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 419-432.
27. Simons FER, Simons KJ. Antihistamines. En: Middleton E et al, ed: *Allergy: Principles and Practice* 4ª ed. Vol. 1. San Luis: Mosby-Year Book, 1993.
28. Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S798-S806.
29. McTavish D, Goa KL, Ferrill M. Terfenadine. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1990; 39: 552-574.
30. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51: 260-277.
31. Janssens MM-L. Astemizole: a non-sedating antihistamine with fast and sustained activity. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 35-63.
32. Anónimo. Mizolén - Mizolastina 10 mg. Monografía de producto. Alcobendas (Madrid): Laboratorios Synthelabo-Alonga SA, 1998.
33. Ament PW, Paterson A. Drug interactions with the non-sedating antihistamines. *Am Fam Physician* 1997; 56: 223-230.
34. Clifford CP, Adams DA, Murray S, Taylor GW, Wilkins MR, Boobis AR, et al. The cardiac effects of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice. *Eur J Pharmacol* 1997; 52: 311-315.
35. Rampe D, Murawsky MK. Blockade of the human cardiac K<sup>+</sup> channel Kv1.5 by the antibiotic erythromycin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 355: 743-750.
36. Woosley RL. Cardiac actions of antihistaminics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 233-252.
37. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR. Torsades des pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788-2790.
38. Rankin AC. Antihistamínicos no sedantes y arritmias cardíacas. *Lancet* (ed. esp.) 1998; 32: 125-126.
39. Muñoz B, Villa LF, ed. *Manual de Medicina Clínica - Diagnóstico y Terapéutica*. 2ª Ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos 1993.
40. Tan HL, Hou CJY, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsades de pointes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 701-714 .
41. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanisms of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532-1536.
42. Crumb WJ, Wible B, Arnold DJ, Payne JP, Brown AM. Blockade of multiple human cardiac potassium currents by the antihistamine terfenadine: possible mechanism for terfenadine-associated cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 181-190.
43. Ko CM, Ducic I, Fan J, Shuba YM, Morad M. Suppression of mammalian K<sup>+</sup> channel family by ebastine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 233-244.
44. Valenzuela C, Delpon E, Franqueza L, Gay P, Vicente J, Tamargo J. Comparative effects of non-sedating histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists, ebastine and terfenadine, on human Kv1.5 channels. *Eur J Pharmacol* 1997; 326: 257-263 .
45. Hey JA, del Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities of second generation antihistamines in an experimental model of adverse clinical ECG effects. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 153-158.

46. Vorperian VR, Zhou Z, Mohammad S, Hoon TJ, Studenik C, January CT. Torsade de pointes with an antihistamine metabolite: potassium channel blockade with desmethylastemizole. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1556-1561.
47. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, Edwards D, Yeh J, Thakker K, et al. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 295-301.
48. Brannan MD, Reidenberg P, Radwanski E, Shneyer L, Lin CC, Cayen MN, et al. Loratadine administered concomitantly with erythromycin: pharmacokinetic and electrocardiographic evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 269-278.
49. Delgado LF, Pferferman A, Sole D, Naspitz CK. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizol, loratadine, and cetirizine in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 333-337.
50. Ducic I, Ko CM, Shuba Y, Morad M. Comparative effects of loratadine and terfenadine on cardiac K<sup>+</sup> channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 42-54.
51. Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997; 349: 1322.
52. Lacerda AE, Roy ML, Lewis EW, Rampe D. Interactions of the nonsedating antihistamine loratadine with a Kv1.5-type potassium channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 314-322.
53. Pratt CM, Hertz RP, Ellis BE, et al. Risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia associated with terfenadine in comparison with over-the-counter antihistamines, ibuprofen and clemastine. *Am J Cardiol* 1994; 73: 346-352.
54. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wallace AA, Stupienski RF, Guinasso PJ, Lynch JJ. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circ Res* 1995; 76: 110-119.
55. Schuller DE. Adverse effects of brompheniramine on pulmonary function in a subset of asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 175-179.
56. American Academy of Allergy and Immunology: The use of antihistamines in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 481-482.
57. Babe KS, Serafin WE. Histamina, bradicinina y sus antagonistas. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª ed. esp. Mexico DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
58. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, García-Gea C, Masana E, Jané F. Bases neurobioquímicas del efecto central de los antihistamínicos. En: Álvarez FJ, del Río MC. Antihistamínicos H<sub>1</sub> y conducción de vehículos. Barcelona: (Coord.) Masson SA, 1998.
59. Miranda Páez A. Tipos de antihistamínicos. Mesa redonda "Antihistamínicos". III Reunión Conjunta Societat Catalana d'Al·lèrgia/Alergòlogos e Immunòlogos del Sur. Barcelona, 1987.
60. Rietschel RL, Fowler JF. Contact Photodermatitis. En: Fischer's Contact Dermatitis. 4ª ed. Capítulo 23. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
61. Rossoni G, Omini C, Folco GC, Vigano T, Brunelli G, Berti F. Bronchodilating activity of mequitazine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984; 268: 128.
62. Gamboa PM, Oehling A. Ketotifeno. Su acción en las enfermedades alérgicas. Barcelona: Laboratorios Sandoz, 1988.
63. Patella V, de Crescenzo G, Marino O, Spadaro G, Genovese A, Marone G. Oxatomide inhibits the release of proinflammatory mediators from human basophils and mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 23-29.
64. Van Nueten JM, Xhonneux R, Janssen PAJ. Preliminary data on antiserotonin effects of oxatomide, a novel antiallergic compound. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978; 232: 217.
65. Ohmori K, Manabe H, Akuta-Ohnuma K. Inhibitory effect of oxatomide on oxygen-radical generation and peptide-leukotriene release from guinea-pig eosinophils. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 43-46.
66. Noma T, Yoshizawa I, Kawano Y, Nakajima T. Effect of oxatomide on T-cell activation and the production of interferon-gamma in mite sensitive asthma. *Eur J Pharmacol* 1998; 343: 239-247.
67. Connel JT, Perhach JL, Weiler JM, Rosenthal R, Hamilton L, Diamond L, et al. Azelastine (AZ), a new antiallergy agent: efficacy in ragweed hay fever. *Ann Allergy* 1985; 55: 392.
68. McTavish D, Sorkin EM. Azelastine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 778-800.
69. Spaeth J, Schultze V, Klimek L, Lengersdorf A, Mösges R. Azelastine reduces histamine-induced swelling of nasal mucosa. *ORL* 1996; 58: 157-163.
70. Antépara I, Jáuregui I, Basomba A et al. Investigación de la eficacia y tolerabilidad de azelastina spray nasal 'versus' ebastina comprimidos en pacientes con rinitis alérgica estacional. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 1-8.
71. Dechant KL, Goa KL. Levocabastine: a review of its pharmacological properties, and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991; 41: 202-224.
72. Mösges R, Spaeth J, Klimek L. Eficacia y tolerabilidad de levocabastina y azelastina en spray nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica. *Mediators Inflammation* 1995; 4: S11-S15.

73. The Livostin Study Group. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1993; 48: 519-524.
74. The Swedish GP Allergy Team. Topical levocabastine compared with oral loratadine for the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 611-615.
75. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994; 48: 617-637.
76. Simons FER. The therapeutic index of newer H<sub>1</sub>-receptor antagonists. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 707-723.
77. Vincent J, Liminana R, Meredith PA, Reid JL. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration-effect relationship of ebastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 497-502.
78. Vincent J, Sumner DJ, Reid JL. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 503-508.
79. Rosenzweig P, Caplain H, Chaufour S, Ulliac N, Cabanis MJ, Thebault JJ. Comparative wheal and flare study of mizolastine terfenadine, cetirizine, loratadine and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 459-465.
80. Rosenzweig P, Thebault JJ, Cabanis MJ, Caplain H, Dubruc C, Bianchetti G, Fuseau E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new non-sedative H<sub>1</sub> antihistamine. *Ann Allergy* 1992; 69: 135-139.
81. Kerr JS, Dunmore C, Hindmarch I. The psychomotor and cognitive effects of a new antihistamine, mizolastine, compared to terfenadine, triprolidine and placebo in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 331-335.
82. Patat A, Stubbs D, Dunmore C, Ulliac N, Sexton B, Zieleniuk I, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 143-150.
83. Danjou P, Molinier P, Berlin I, Patat A, Rosenzweig P, Morselli PL. Assessment of the anticholinergic effect of the new antihistamine mizolastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 328-331.
84. Day JH, Briscoe MP, Welsh A, Smith JN, Clark A, Ellis AK, et al. Onset of action, efficacy and safety of a single dose of fexofenadine HCl for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 533-540.
85. Simons FER, Simons KJ. Peripheral H<sub>1</sub>-blockade effect of fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 530-532.
86. The Medicine Group (Education) Ltd. Telfast-fexofenadine. Product monograph. Reino Unido: Hoechst Marion Roussel, 1997.
87. Wood-Baker R, Emanuel MB, Hutchinson K, Howarth PH. The time course of action of three differing doses of noberastine, a novel H<sub>1</sub>-receptor antagonist, on histamine-induced skin wheals and the relationship to plasma drug concentrations in normal human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 166-170.
88. Kohyama T, Takizawa H, Akiyama N, Sato M, Kawasaki S, Ito K. A novel antiallergic drug epinastine inhibits IL-8 release from human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230: 125-128.

I. Jáuregui Presa  
 Sección de Alergia  
 Hospital de Basurto  
 Avda. Montevideo, s/n  
 48013 Bilbao